

図4 BOLERO-2試験デザイン<sup>5)</sup>

ORR：全奏効率 (overall response rate), CBR：臨床的ベネフィット率 (clinical benefit rate), PK：薬物動態学 (pharmacokinetics)

エキセメスタン+プラセボの有効性、安全性を比較した国際試験である(図4)<sup>5)</sup>。今回、フォローアップ期間中央値18ヵ月での成績が報告されたが、第34回サントニオ乳癌シンポジウムでの中間解析(フォローアップ期間中央値12.5ヵ月)の報告と同様、エベロリムスの追加によりPFSが有意に延長されることが示された(中央値：施設判定7.8ヵ月 vs. 3.2ヵ月, ハザード比0.45,  $p < 0.0001$ ; 中央判定11.0ヵ月 vs. 4.1ヵ月, ハザード比0.38,  $p < 0.0001$ ) (図5)<sup>5)</sup>。エベロリムスのグレード3以上の主な有害事象についても、これまでの報告と同様、口内炎、高血糖、倦怠感であることが確認された。さらに、今回はアジア人においても同様な成績が得られたことが報告された<sup>6)</sup>。同時に、エベロリムスはHR-QOLに悪影響を及ぼさないことと、骨マーカーを低下させ骨病変の進行を抑制することが報告された<sup>7)</sup>。エベロリムスは免疫抑制剤の1つで、ラパマイシン誘導体でありmammalian target of rapamycin (mTOR) 阻害剤として作用するため、内分泌療法耐性でmTORシグナル伝達経路が恒常的に活性化している乳がんに対する効果や血管新生抑制作用が期待されているが、骨保護作用を有することも本剤の魅力となりうる。

#### 4. NSABP B-41試験

HER2陽性(FISH陽性)乳がんにおける標準的な術前薬物療法であるAC療法(ドキソルビシン+シクロホスファミド)後のパクリタキセル毎週投与+トラスツズマブ(トラスツズマブ群)に対して、ラパチニブを追加した場合(併用群)、またはトラスツズマブをラパチニブに置き換えた場合(ラパチニブ群)に病理学的完全寛解(pCR)率が改善するかどうかについて検討した試験で、今回、その結果が報告された(図6)<sup>9)</sup>。登録期間47ヵ月の間に529例が登録され、主要評価項目のpCR率は、トラスツズマブ群が52.5%、ラパチニブ群が53.2%、併用群が62.0%で、トラスツズマブ群とほかの2群の間に有意差を認めなかった(図7)<sup>9)</sup>。ホルモン受容体発現別に検討しても、トラスツズマブ群とほかの2群との間に有意差はみられなかった。一方、免疫組織化学染色(IHC)のHER2発現レベルによるpCR率の違いを探索的に検討した結果、IHCが0+から2+までの症例のpCR率は、トラスツズマブ群が41.7%、ラパチニブ群が60.9%、併用群が25.0%で、トラスツズマブ群との間に有意差はみられなかったが、IHC3+の症例のpCR率は、トラスツズマブ群が54.7%、ラパチニブ群が53.2%、併用群が71.0%で、トラスツズマ

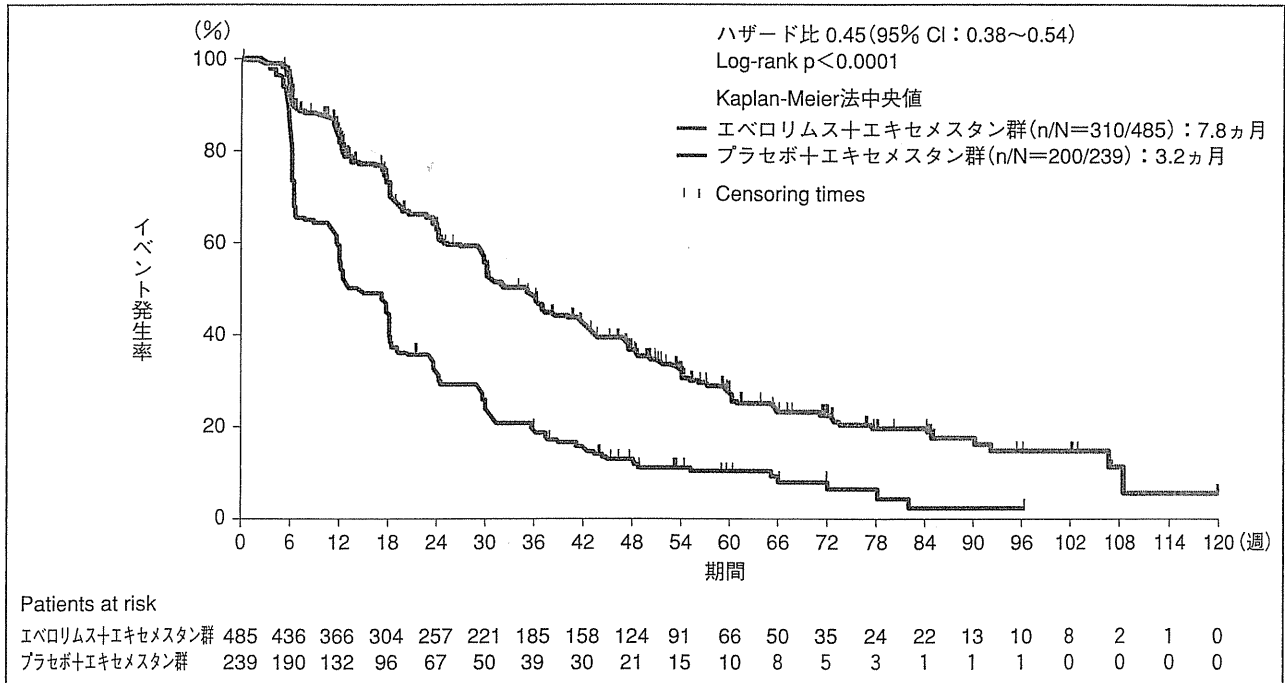


図5 PFS (BOLERO-2試験)<sup>9)</sup>

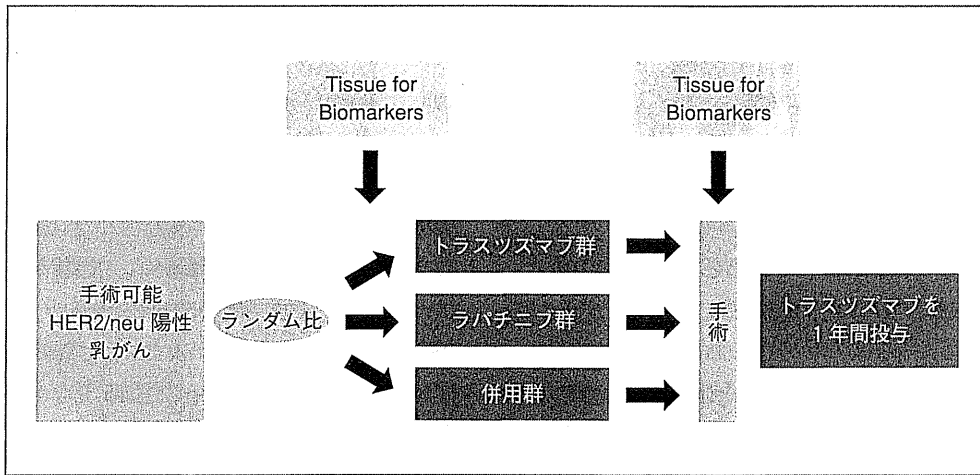


図6 NSABP B-41試験デザイン<sup>9)</sup>  
評価項目 : pCR, 心イベント, 無病生存期間, OS

ブ群と併用群の間で有意差が認められた ( $p=0.006$ ) (図8)<sup>9)</sup>。

プロトコルで定めた通りに術前薬物療法を施行可能だった例は、トラスツズマブ群が78%であったのに

対して、ラパチニブ群は68%、併用群は63%で有意に少なかった。有害事象については、トラスツズマブ群に比べラパチニブ群、併用群ではグレード3以上の有害事象が多い傾向にあった。特に下痢についてはラパ

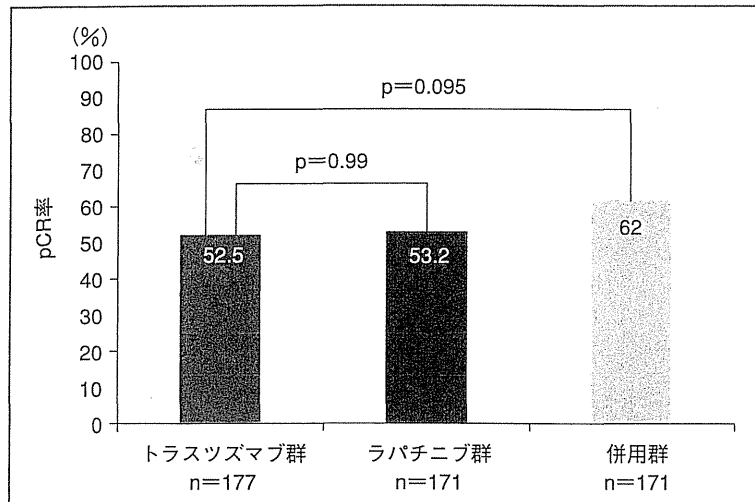


図7 pCR breast(NSABP B-41試験)<sup>9)</sup>

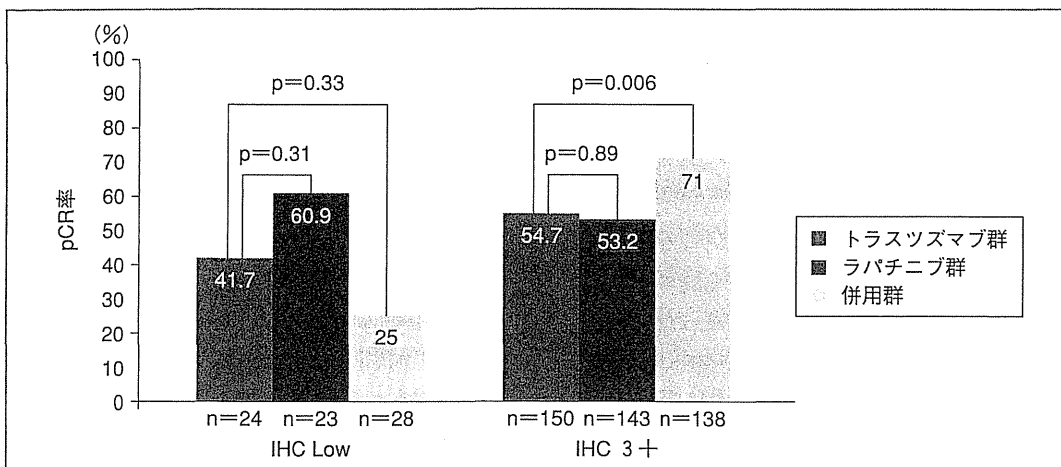


図8 IHCによるHER2発現レベル別 pCR率(NSABP B-41試験)<sup>9)</sup>  
IHC発現レベルによる交互作用の検定：併用群 vs. トラスツズマブ群 (p=0.021)

チニブを含む群で有意に多かった。以上より、ラパチニブ単独でもトラスツズマブと同等の pCR 率が得られ、併用によりさらに高い pCR 率が得られる可能性が示されたが、ラパチニブを使用する際には毒性のマネージメントが重要となると考えられる。

### 5. NCIC CTG MA.31/GSK EGF 108919 (COMPLETE) 試験

この試験は HER2陽性転移性乳がんにおけるファ-

ストラインとしてのラパチニブ+タキサン系薬剤とトラスツズマブ+タキサン系薬剤を比較したもので、今回、その中間解析結果が発表された<sup>10)</sup>。この試験は非劣性試験(ハザード比<1.25)として実施され636例が登録されたが、トラスツズマブ群がラパチニブ群に比べ有意にPFSを延長することが示された(中央値; トラスツズマブ群11.4ヵ月 vs. ラパチニブ群8.8ヵ月, ハザード比1.33, p=0.01)(図9)<sup>10)</sup>。また、トラスツズマブ群とラパチニブ群では有害事象の発現パターンが

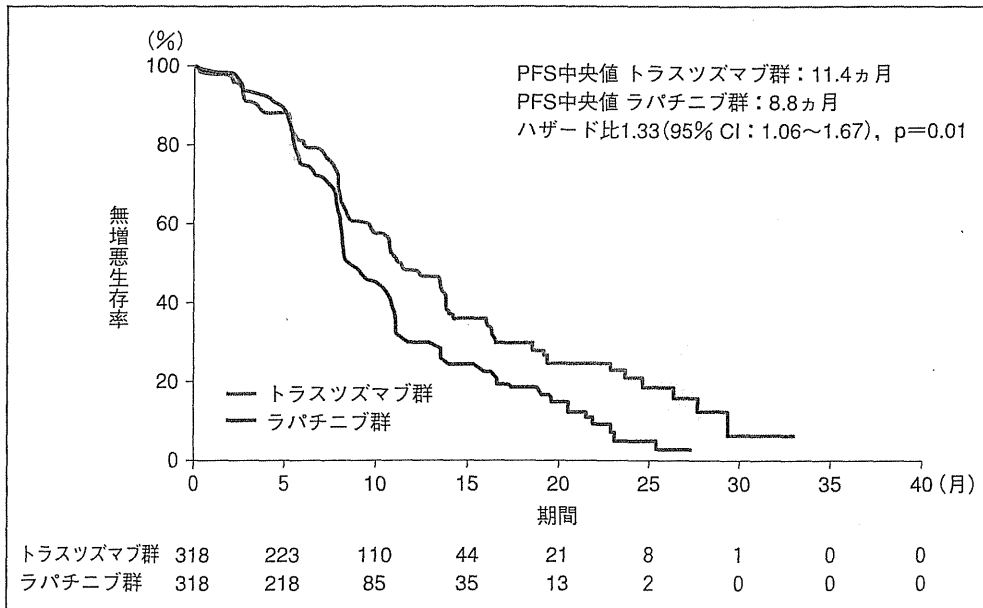


図9 PFS(NCIC CTG MA.31/GSK EGF 108919試験)<sup>10)</sup>

異なり、ラパチニブ群では皮疹、下痢がより多く発現し、トラスツズマブ群では左室駆出率の低下が多く認められた。また、下痢、発熱性好中球減少などの重篤な有害事象はラパチニブ群においてより多く認められた。毒性のためにプロトコル治療中止となった症例の割合はトラスツズマブ群では10.6%、ラパチニブ群では17.8%であった。

この試験ではタキサン系薬剤(パクリタキセル80mg/m<sup>2</sup>毎週投与3回1週休薬あるいはドセタキセル75mg/m<sup>2</sup>3週ごと投与)が24週までトラスツズマブ(8mg→6mg/kg3週ごとあるいは4mg→2mg/kg毎週)あるいはラパチニブ(1,250mg/日)と併用され、その後は病勢進行(PD)までトラスツズマブ(6mg/kg3週ごと)あるいはラパチニブ(1,500mg/日)の単独投与が行われた。議論として、タキサン系薬剤の投与期間、ラパチニブの早期の耐性獲得の可能性、コンプライアンスの悪さが指摘された。

## 2 進行中の第Ⅲ相臨床試験

### 1. BOLERO-1試験

HER2陽性の局所進行または転移を有する乳がんを対象として、トラスツズマブおよびパクリタキセルによるファーストラインにエベロリムスの追加の意義を検討するランダム化二重盲検プラセボ対照の多施設共同試験で、今回、概要が発表された(図10)<sup>11)</sup>。現在、719例が登録され、2013年後半にPFSの解析が行われる予定である。

### 2. ALTERNATIVE(EGF114299)試験

術前、術後補助療法においてトラスツズマブおよびホルモン療法が施行されたホルモン受容体陽性HER2陽性の閉経後転移性乳がんを対象として、ファーストラインとしてのラパチニブ、トラスツズマブおよびアロマターゼ阻害剤併用、トラスツズマブとアロマターゼ阻害剤併用、ラパチニブとアロマターゼ阻害剤併用の安全性および有効性を比較する試験で、トラスツズマブ+アロマターゼ阻害剤に対するラパチニブ+トラス

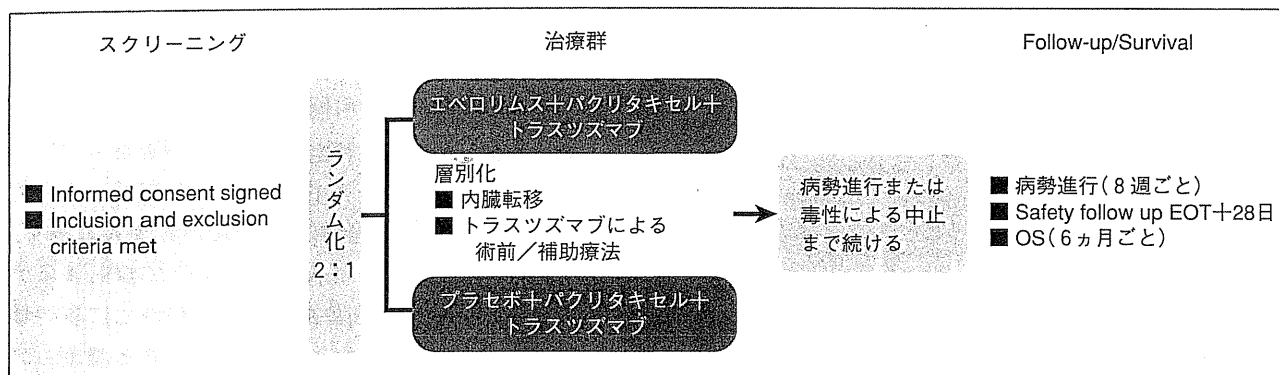


図10 BOLERO-1試験デザイン<sup>11)</sup>

ツズマブ+アロマターゼ阻害剤のOSにおける優越性(42%のリスク減少)を示すために525例の登録を予定している<sup>12)</sup>。ホルモン療法+抗HER2療法の至適レジメンを検討する試験として注目される。

### 3. NSABP B-47試験

リンパ節転移陽性あるいはリンパ節転移陰性ハイリスク乳がん、HER2 IHC 1+, 2+でFISH陰性(中央判定)である早期乳がんに対する補助療法として、化学療法+トラスツズマブと化学療法を比較する試験で2011年1月から開始されている<sup>14)</sup>。主要評価項目は浸潤性疾患のない生存期間で症例数は3,260例(検出力80%, ハザード比33%の減少, 片側検定,  $\alpha=0.025$ )を予定し、現在、486例が登録されている。化学療法はTC(6サイクル)もしくはAC(4サイクル)療法とパクリタキセル(毎週投与24回)の逐次投与で、医師による選択となっている。この試験は種々の付随研究も行っており、NSABP B-1/NCCTG 9831試験で問題となったHER2低発現例でのトラスツズマブの治療効果を再確認する試験として注目される。

### 4. DETECT III試験

原発巣がHER2陰性で転移時に循環腫瘍細胞がHER2陽性である乳がんにおいて、標準薬物療法のみと標準薬物療法+ラパチニブ併用を比較する試験で、症例数は228例を予定し、そのために1,420例のスクリーニングを要する予定である(循環腫瘍細胞陽性率が約50%,

そのうち32%がHER2陽性と推定)<sup>13)</sup>。主要評価項目はPFSで、循環腫瘍細胞のサブタイプに基づく治療選択を検討する最初のランダム化試験として注目される。

### 5. LUX-Breast1試験

トラスツズマブを含むレジメンによる治療中あるいは治療後に増悪したHER2陽性転移性乳がんにおいて、セカンドラインとしてのafatinib+ビノレルビンとトラスツズマブ+ビノレルビンを比較する国際試験で、780例の登録を予定して2010年6月から開始されている<sup>14)</sup>。主要評価項目はPFSである。AfatinibはHER1, 2, 4のチロシンキナーゼを不可逆的に阻害する経口薬で、アジアからは中国、台湾、韓国、インドが参加している。

### 6. NSABP B-43試験

乳房部分切除を受けたHER2陽性の乳管内がんを対象とし、放射線療法単独と放射線療法+トラスツズマブ(3週ごと2回)併用を比較する試験で、7.9年で2,000例の登録を予定している<sup>15)</sup>。主要評価項目は同側乳がん再発、同側皮膚がん再発、同側乳管内がんの割合で、トラスツズマブにより無病生存期間(DFS)、再発までの期間、OSが延長されるか否かを検証することを目的としている。

## 7. PERSEPHONE 試験

術後補助療法としてのトラスツマブの投与期間が6ヵ月でも1年と比べてDFSが劣らないことを検証する試験で4,000例の登録を予定している<sup>16)</sup>。2007年10月から開始され、英国の147施設から1,847例が登録されている。医療経済評価、心毒性の評価と腫瘍ブロック、血液を用いた付随研究、QOL調査が予定されている。2016年中旬に中間解析を行う予定で、姉妹研究として行われたPHARE試験(2010年に終了)と合わせたメタアナリシスも予定されている。

## 8. D-CARE 試験

標準的な術前、術後補助療法にデノスマブ(ランマーク®)を追加することにより無骨転移生存期間が延長するか否かを検証する国際共同二重盲検プラセボ対照の多施設共同試験で、Stage II, III乳がん4,500例の登録を予定している<sup>17)</sup>。プラセボまたはデノスマブを6ヵ月までは毎月、以後、5年まで3ヵ月ごとの投与で、QOL、乳腺濃度、バイオマーカー研究も予定している。

## 3 分子標的薬の開発、トランスレーショナル研究に向けてのメッセージ

### 1. 全ゲノムシーケンス

今回、アロマターゼ阻害剤による術前ホルモン療法の臨床試験データを用いた全ゲノムシーケンス研究の結果が報告された<sup>18)</sup>。標本はPOL試験(レトロゾール)と、Z1031試験(レトロゾール, アナストロゾール, エキセメスタン)から得られた77生検標本で、うち46標本で全ゲノムが解析され、81,858の点突然変異と773の構造変異体が見出された(1つのゲノムあたり平均1,780変異, 1万塩基対あたりおよそ1変異)。アロマターゼ阻害剤抵抗性の腫瘍は感受性のある腫瘍に比べ変異数が2倍多く( $p=0.02$ )、構造変異数も多い傾向が認められた。また、有意に変異している遺伝子として18遺伝子が同定されたが、これらには *PIK3CA*, *TP53*, *MAP3K1* など乳がんではすでに知られているもののほか、*RUNX1*, *CFBP*, *MYH9*, *MLL3*, *SF3B1* のように白血

病などの血液疾患ではすでに認められているが、乳がんでははじめてのものも含まれていた。また、*MAP3K1* などのがん抑制遺伝子の機能欠失変異がみられた。

臨床病理学的所見と特定の変異との関連性も認められ、*TP53*変異はルミナルB(ルミナルA 9.3%, ルミナルB 21.5%)や組織学的異型度が高い乳がんによく、*MAP3K1*変異はルミナルA(ルミナルA 20.0%, ルミナルB 6.2%)や組織学的異型度が低い乳がんにも多い傾向にあった。*CDH1*変異では乳管がんより小葉がんにも多いことが示された(乳管がん5.9%, 小葉がん50%)。さらに、*GATA3*変異型では野生型に比べてアロマターゼ阻害剤治療後のKi67値が顕著に低下することから、治療効果の予測に有用である可能性が示唆された。パイオインフォマティクス分析では、アロマターゼ阻害剤抵抗性腫瘍の一貫した特性として多数の機能的ハブ拠点が検出されたが、driver mutationと考えられるようなdruggableなキナーゼの変異は少なかった(図11)<sup>18)</sup>。この報告は乳がんの臨床試験で次世代シーケンスを実施したものとしてははじめてのもので、遺伝子変異からみても不均一なルミナルタイプ乳がんにおいて臨床病理学的所見や治療への反応と特異的に相関する変異を複数見出した点で注目される。

### 2. 標的としての腫瘍微小環境の重要性

#### 1) 微小環境の正常化

2012年度のScience of Oncology Award受賞者はRakesh K.Jain博士で、その講演のタイトルは「Normalizing tumor microenvironment to treat cancer; Bench to bedside to biomarkers」であった<sup>19)</sup>。Jain博士はエンジニアであるが、その経験を生かし、抗腫瘍薬の多くが実際には腫瘍細胞に到達しないことを明らかにし、腫瘍内薬物デリバリーに対する障害として腫瘍内圧の重要性を提唱したことで知られている。今回の講演のなかで、「抗血管新生療法は血管を殺す治療で、その一方で、化学療法、放射線療法、免疫療法は血管を必要としている。そのパラドックスを解決するのは腫瘍微小環境の正常化にある」と強調され、さらに、腫瘍微小環境シグネチャーを用いた個別化治療の可能性について言及された。すなわち、抗血管新生療

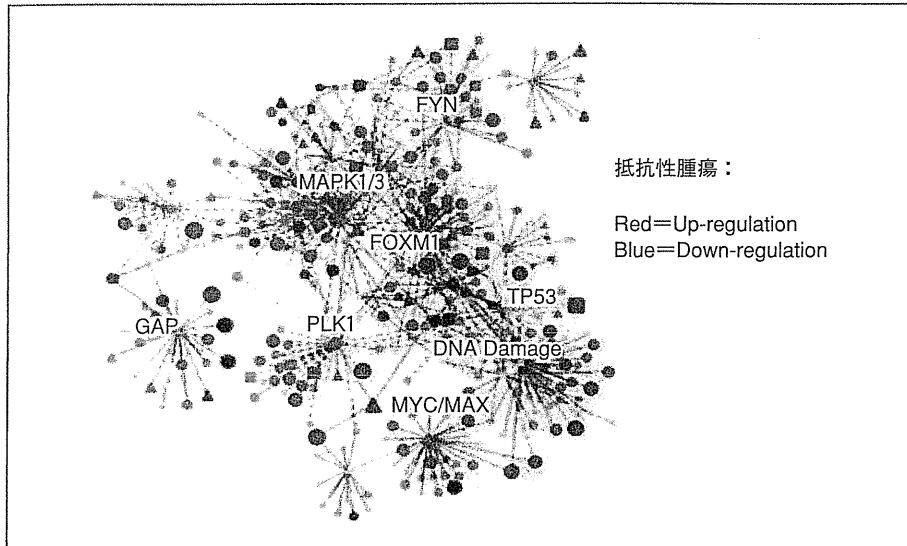


図11 アロマトラーゼ阻害剤抵抗性パスウェイ<sup>18)</sup>(巻頭カラーグラビア p.4 参照)

法により腫瘍微小環境が正常化したとき(正常化期)が併用療法実施の好機であるとする理論で興味深い。今後は、効率的な正常化期の誘導、維持とそのモニタリング法の開発が重要課題となる。

## 2) 腫瘍浸潤リンパ球

FinHer 試験に付随するバイオマーカー研究としてリンパ球浸潤、遺伝子変異を解析した結果が報告された<sup>20)</sup>。この研究においては、FinHer 試験に登録された1,009例のうち、リンパ球浸潤については935例(92.6%)、遺伝子変異については687例(68%)において解析が可能で、遺伝子変異については20遺伝子の74変異が調べられた。その結果、PIK3CA 変異はER 陽性 HER2陰性乳がんにおいて高頻度にみられるが(ER 陽性 HER2陰性乳がん30.7%, HER2陽性乳がん22%, ER 陰性 HER2陰性乳がん13.3%), 予後やトラスツマブへの反応性との関連は認めなかった。一方、リンパ球浸潤はER 陰性 HER2陰性乳がんの予後と関連し、リンパ球浸潤を認める乳がんにおいてトラスツマブの効果が大きいことが示された(図12)<sup>20)</sup>。この結果から、トラスツマブの効果は宿主の免疫応答性に影響される可能性のあることが示唆され、今後の研究課題としてHER2陽性乳がん, ER 陰性 HER2陰性乳がんにおける免疫療法が挙げられた。

## 3. 術前薬物療法後の HER2陰転化

今回、HER2陽性乳がんに対する術前薬物療法後のHER2発現の変化と予後を検討した研究が報告された<sup>21)</sup>。この研究は、前向きに作成されたデータベースからHER2陽性の Stage II, III乳がん103例(化学療法のみ42例, 化学療法とトラスツマブ, ラパチニブによる抗HER2療法61例)を同定し、HER2が陰転化した場合のDFSはHER2が保たれている症例に比べて不良であることを示した(図13)<sup>21)</sup>。さらに、化学療法+抗HER2療法群のほうが化学療法群に比べ、HER2陰転化率が低く(9% vs. 35%, p=0.033), pCR率, 乳房温存術施行率が高いことが示された。HER2陰転化の予後因子としての意義についてはさらなる検証が必要であるが、HER2が陰転化した場合の抗HER2療法やHER2陰転化メカニズムの解明も重要な研究課題となる。また、転移, 再発時のHER2陰転化についても、その臨床的意義についての検討が必要である。

## 4 Problems to be solved

### 1. PARP 阻害剤

PARP は DNA 一本鎖切断の同定と修復を行う酵素

道を渡ったところにあり、transit card で乗車可能で、McCormick Place の真正面で下車する。空港から1時間弱の行程である。

学会会場からダウンタウン Loop に行く場合は Red line かバス(1番/4番)が便利である。バス停は West building を出て1ブロック先の S Michigan Ave.にある。Michigan Ave.はシカゴ美術館、Millennium park 前を真っすぐ南北に走る通りで、Millennium park 付近で South と North に分かれる。N Michigan Ave.のシカゴ川北側は Magnificent Mile と呼ばれるショッピング街で、バスの場合は途中で3番に乗り換えると便利で、Red line を利用する場合は Chicago, Grand が最寄り駅である。なお、Millennium park と会場の間は Metra も利用できる。ハンバーガーに飽きたらチャイナタウンで食事をするとよい。

## おわりに

ASCO2012で発表された内容を中心に紹介した。分子標的薬の開発は点としての標的のみでなく、その標的が機能するパスウェイと薬剤が作用する場である微小環境を考える必要がある。町を知るためには各地点をつなぐ路としてのパスウェイとその集合からなるマップが必要で、各地点の環境がわかるとより安全に効率的に楽しめるのと似ている。まとめとして、「Right drug としての分子標的薬を right patient に right timing で使用するためには、right biomarker の開発が鍵となる」と提言して稿を終えたい。次回は、2013年5月31日～6月4日にかけて同じくシカゴの McCormick Place で開催される予定である。

## 文 献

- 1) Blackwell KL, Miles D, Gianni L, et al : Primary results from EMILIA, a phase III study of trastuzumab emtansine (T-DM1) versus capecitabine (X) and lapatinib (L) in HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer (MBC) previously treated with trastuzumab (T) and a taxane. J Clin Oncol 30 (Suppl.) : 2012 (Abstr. LBA1)
- 2) Baselga J, Cortes J, Im S, et al : Adverse events with pertuzumab and trastuzumab ; Evolution during treatment with and without docetaxel in CLEOPATRA. J Clin Oncol 30 (Suppl.) : 2012 (Abstr. 597<sup>^</sup>)
- 3) Cortes J, Baselga J, Im YH, et al : Quality of life assessment in CLEOPATRA, a phase III study combining pertuzumab with trastuzumab and docetaxel in metastatic breast cancer. J Clin Oncol 30 (Suppl.) : 2012 (Abstr. 598<sup>^</sup>)
- 4) Ewer M, Baselga J, Clark E, et al : Cardiac tolerability of pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel in patients with HER2-positive metastatic breast cancer in the CLEOPATRA study. J Clin Oncol 30 (Suppl.) : 2012 (Abstr. 533<sup>^</sup>)
- 5) Piccart-Gebhart MJ, Noguchi S, Pritchard KI, et al : Everolimus for postmenopausal women with advanced breast cancer ; Updated results of the BOLERO-2 phase III trial. J Clin Oncol 30 (Suppl.) : 2012 (Abstr. 559)
- 6) Noguchi S, Masuda N, Ito Y, et al : BOLERO-2 ; Everolimus with exemestane versus exemestane alone in Asian patients with HER2-negative, hormone receptor-positive breast cancer. J Clin Oncol 30 (Suppl.) : 2012 (Abstr. 540)
- 7) Beck JT, Rugo HS, Burris HA, et al : BOLERO-2 ; Health-related quality-of-life in metastatic breast cancer patients treated with everolimus and exemestane versus exemestane. J Clin Oncol 30 (Suppl.) : 2012 (Abstr. 539)
- 8) Gnani M, Baselga J, Rugo HS, et al : Effects of everolimus (EVE) on disease progression in bone and bone markers (BM) in patients (pts) with bone metastases (mets). J Clin Oncol 30 (Suppl.) : 2012 (Abstr. 512)
- 9) Robidoux A, Tang G, Rastogi P, et al : Evaluation of lapatinib as a component of neoadjuvant therapy for HER2+ operable breast cancer ; NSABP protocol B-41. J Clin Oncol 30 (Suppl.) : 2012 (Abstr. LBA506)
- 10) Gelmon KA, Boyle F, Kaufman B, et al : Open-label phase III randomized controlled trial comparing taxane-based chemotherapy (Tax) with lapatinib (L) or trastuzumab (T) as first-line therapy for women with HER2+ metastatic breast cancer ; Interim analysis (IA) of NCIC CTG MA.31/GSK EGF 108919. J Clin Oncol 30 (Suppl.) : 2012 (Abstr. LBA671)
- 11) Hurvitz SA, Andre F, Burris HA, et al : BOLERO-1 ; A randomized, phase III, double-blind, placebo-controlled multicenter trial of everolimus in combination with tras-



- tuzumab and paclitaxel as first-line therapy in women with HER2-positive (HER2<sup>+</sup>), locally advanced or metastatic breast cancer (BC). *J Clin Oncol* 30 (Suppl.) : 2012 (Abstr. TPS648)
- 12) Gradishar WJ, Kahan Z, Tsang J, et al : ALTERNATIVE (EGF114299) ; A study of lapatinib, trastuzumab, and endocrine therapy in patients who received neo-/adjuvant trastuzumab (IV) and endocrine therapy. *J Clin Oncol* 30 (Suppl.) : 2012 (Abstr. TPS661)
  - 13) Hagenbeck C, Melcher CA, Janni JW, et al : DETECT III ; A multicenter, randomized, phase III study to compare standard therapy alone versus standard therapy plus lapatinib in patients (pts) with initially HER2-negative metastatic breast cancer but with HER2-positive circulating tumor cells (CTC). *J Clin Oncol* 30 (Suppl.) : 2012 (Abstr. TPS1146)
  - 14) Harbeck N, Im S, Huang C, et al : Lux-breast1 ; Randomized, phase III trial of afatinib and vinorelbine versus trastuzumab and vinorelbine in patients with HER2-overexpressing metastatic breast cancer (MBC) failing one prior trastuzumab treatment. *J Clin Oncol* 30 (Suppl.) : 2012 (Abstr. TPS649)
  - 15) Cobleigh MA, Anderson SJ, Julian TB, et al : A phase III clinical trial to compare trastuzumab (T) given concurrently with radiation therapy (RT) to RT alone for women with HER2+ DCIS resected by lumpectomy (Lx) ; NSABP B-43. *J Clin Oncol* 30 (Suppl.) : 2012 (Abstr. TPS657)
  - 16) Earl HM, Cameron DA, Miles D, et al : The PERSEPHONE trial ; Duration of trastuzumab with chemotherapy in women with HER2-positive early breast cancer. *J Clin Oncol* 30 (Suppl.) : 2012 (Abstr. TPS 660)
  - 17) Goss PE, Barrios CH, Bell R, et al : Denosumab versus placebo as adjuvant treatment for women with early-stage breast cancer who are at high risk of disease recurrence (D-CARE) ; An international, randomized, double-blind, placebo-controlled phase III clinical trial. *J Clin Oncol* 30 (Suppl.) : 2012 (Abstr. TPS670)
  - 18) Ellis MJ, Ding L, Shen D, et al : Whole genome sequencing to characterize luminal-type breast cancer. *J Clin Oncol* 30 (Suppl.) : 2012 (Abstr. 503)
  - 19) Jain R : Normalizing tumor microenvironment to treat cancer ; Bench to bedside to biomarkers. *J Clin Oncol* 30 (Suppl.) : 2012 (Science of Oncology Award and Lecture)
  - 20) Loi S, Michiels S, Lambrechts D, et al : Tumor PIK3CA mutations, lymphocyte infiltration, and recurrence-free survival (RFS) in early breast cancer (BC) ; Results from the FinHER trial. *J Clin Oncol* 30 (Suppl.) : 2012 (Abstr. 507)
  - 21) Guarneri V, Barbieri E, Piacentini F, et al : Prognostic role of HER2 loss after neoadjuvant therapy in patients with HER2-positive operable breast cancer. *J Clin Oncol* 30 (Suppl.) : 2012 (Abstr. 631)
  - 22) Llombart A, Lluch A, Villanueva C, et al : SOLTI NeoPARP ; A phase II, randomized study of two schedules of iniparib plus paclitaxel and paclitaxel alone as neoadjuvant therapy in patients with triple-negative breast cancer (TNBC). *J Clin Oncol* 30 (Suppl.) : 2012 (Abstr. 1011)
  - 23) Abad MF, Calvo I, Martinez N, et al : Neoadjuvant bevacizumab (B) and trastuzumab (T) in combination with weekly paclitaxel (P) as neoadjuvant treatment in HER2-positive breast cancer ; Results from a phase II trial (AVANTHER). *J Clin Oncol* 30 (Suppl.) : 2012 (Abstr. 602)
  - 24) Tolaney SM, Duda DG, Boucher Y, et al : A phase II study of preoperative (preop) bevacizumab (bev) followed by dose-dense (dd) doxorubicin (A)/cyclophosphamide (C)/paclitaxel (T) in combination with bev in HER2-negative operable breast cancer (BC). *J Clin Oncol* 30 (Suppl.) : 2012 (Abstr. 1026)
  - 25) Tan AR, Buyse ME, Rastogi P, et al : NSABP FB-6 ; Phase II trial of weekly paclitaxel (WP) and pazopanib following doxorubicin and cyclophosphamide (AC) as neoadjuvant therapy for HER2-negative locally advanced breast cancer (LABC). *J Clin Oncol* 30 (Suppl.) : 2012 (Abstr. 1025)
  - 26) Arteaga CL, Mayer IA, O'Neill AM, et al : A randomized phase III double-blinded placebo-controlled trial of first-line chemotherapy and trastuzumab with or without bevacizumab for patients with HER2/neu-overexpressing metastatic breast cancer (HER2+ MBC) ; A trial of the Eastern Cooperative Oncology Group (E1105). *J Clin Oncol* 30 (Suppl.) : 2012 (Abstr. 605)
  - 27) Cristofanilli M, Johnston SRD, Manikhas A, et al : A randomized phase II study (VEG108838) of lapatinib plus pazopanib (L+P) versus lapatinib (L) in patients with ErbB2+ inflammatory breast cancer (IBC). *J Clin Oncol* 30 (Suppl.) : 2012 (Abstr. 531)

## IX 乳癌の治療戦略

## 分子標的薬治療

## Her2 陽性乳癌に対する分子標的療法

Anti-Her2 therapy in breast cancer

黒井克昌

Key words : 乳癌, Her2, 抗Her2療法, トラスツズマブ, ラパチニブ

## はじめに

トラスツズマブ(T), ラパチニブ(L)が導入されたことにより, Her2 陽性乳癌に対する治療戦略は従来とは大きく変わってきた。

本稿では, 乳癌における Her2 発現の意義と抗 Her2 療法について概説する。

## 1 Her ファミリーと Her2

## 1) Her ファミリーの構造と機能

タンパクはリン酸化されることにより活性化される。チロシンキナーゼ(TK)はチロシン残基をリン酸化する酵素で, 細胞外ドメイン(ECD)の有無から受容体型と非受容体型に分類される。Her1, Her2, Her3, Her4 からなる Her ファミリーは前者に属し, 基本的な構造として, ECD, 細胞膜貫通部と細胞内の TK ドメインからなり, 細胞の分裂, 分化, 形態形成で重要な役割を演じている<sup>1)</sup>。Her ファミリーの進化の過程をみると, 無脊椎動物では単一の受容体と少数のリガンドからなるが, 脊椎動物では複数のリガンドと複数の受容体の組み合わせによる複雑なパスウェイになっている。

## 2) Her とシグナル伝達パスウェイ

TK の活性化にはリガンドの結合と二量体形

成が必要で, Her1, Her3, Her4 はサブドメイン I, III にリガンドが結合することにより 3 次元構造が変化し, 露出したサブドメイン II を介して二量体を形成する(図 1)。一方, Her2 は常にスイッチが入った状態で二量体を形成しやすい構造になっている。二量体が形成されると TK ドメイン自体が TK によりリン酸化(自己リン酸化)され, phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) 経路などを介してシグナルが伝達される<sup>1,2)</sup>。なお, 活性化された TK は同側のみでなく, 対側の TK ドメインもリン酸化することが知られている。また, Her2 のリガンドはまだ発見されておらず, Her3 は TK 活性を有さないが, PI3K 経路の活性化作用は Her2/Her3 ヘテロ二量体が最も強力である。更に, Her はインスリン様成長因子-1 受容体(IGF-1R)とリン酸基転移を行うことや, エストロゲン受容体(ER)との間にクロストークのあることが知られている<sup>2)</sup>。

一方, phosphatase and tensin homologue (PTEN) など, シグナル伝達を制御する機序も存在しており, 活性化された Her は脱リン酸化, ユビキチン化, ネガティブフィードバック, エンドサイトーシスによる分解によりシグナル伝達が停止する。なお, エンドサイトーシスされた Her を再利用するシステムも存在している。

Katsumasa Kuroi: Deputy-Director, Tokyo Metropolitan Cancer and Infectious Diseases Center Komagome Hospital がん・感染症センター都立駒込病院 副院長

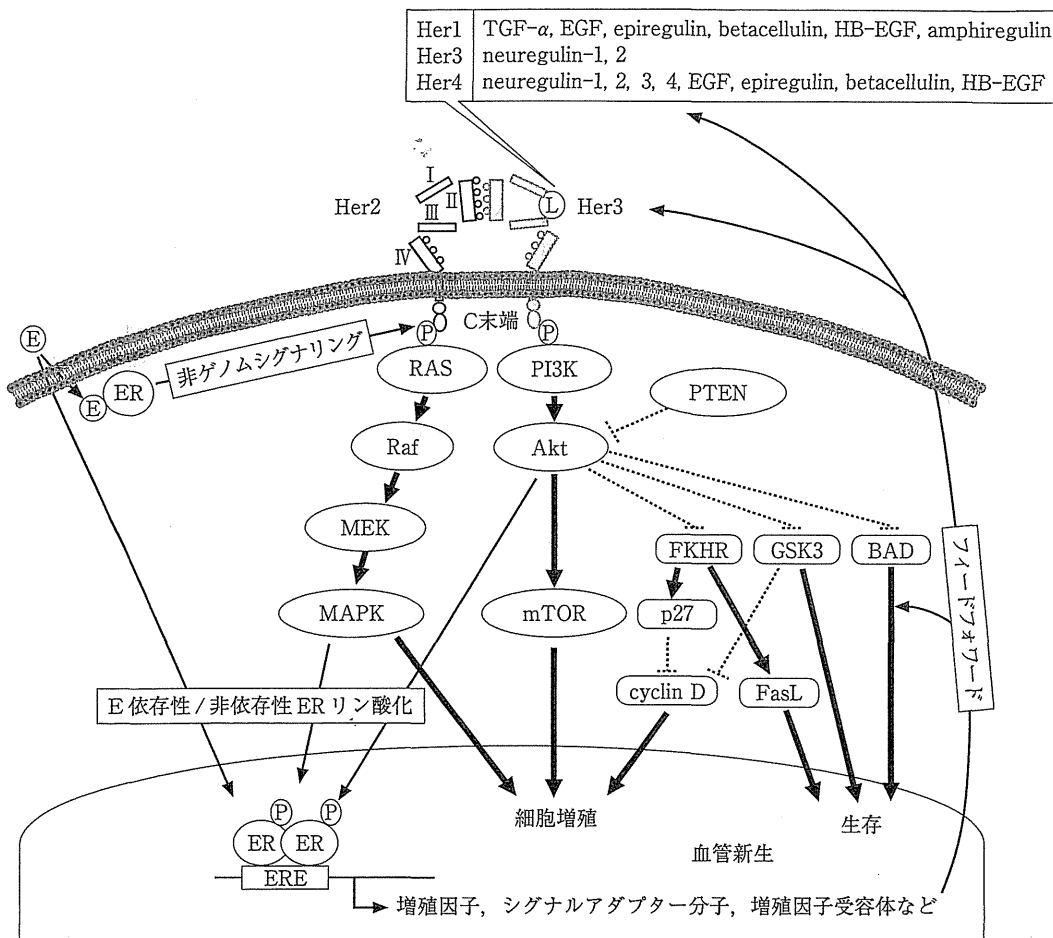


図1 Herファミリーと細胞内シグナル伝達経路およびエストロゲン受容体とのクロストーク  
(文献<sup>1,2)</sup>, Lin, et al: Clin Cancer Res 2007. より改変)

### 3) Her2

Her2は185kDaの糖タンパクで、生理的には細胞機能の調節と心臓、神経の発達・維持に関与しているが、癌の発生、進展にも関与しており、乳癌、胃癌、卵巣癌など様々な腫瘍においてタンパク過剰発現や遺伝子増幅が認められている。なお、Her2は核内にも存在し、種々の遺伝子の転写を調節している。また、タンパク分解酵素によりECDが切断されたタンパク断片p95にもシグナル活性がある。

幅が認められる<sup>1,3)</sup>。Her2発現の臨床的意義として、Her2陽性乳癌は悪性度が高く予後が不良であることから、従来は予後因子であると考えられてきたが、抗Her2療法が使用可能である状況下では抗Her2療法に対する効果予測因子としての意義が重要となっている。更に、タモキシフェン(TAM)、CMF療法に対する感受性が低く、アントラサイクリン系抗癌剤(A系薬)に対する感受性が高いなど、特定の薬剤に対する効果との関連性も示唆されている。

## 2 乳癌におけるHer2発現の意義

乳癌の15-20%にHer2過剰発現、遺伝子増

### 3 乳癌における抗 Her2 療法の現状

#### 1) 抗 Her2 療法の適応

抗 Her2 療法はタンパクレベルでの過剰発現あるいは Her2 遺伝子の増幅が認められる場合に適応となる(詳細については本誌「バイオマーカー」の各稿を参照)。なお、原発巣と転移巣で発現が変化することがあるため、可能であれば転移・再発巣から組織採取を行い再評価することが望ましい。特に、原発巣が Her2 陰性であった場合の Her2 再評価は重要である。一方、Her2-ECD や Her2 陽性の循環腫瘍細胞が血中に存在することが知られているが、これらの臨床的意義については明らかでない。

#### 2) 抗 Her2 薬

日常臨床で使用可能な薬剤として、T と L がある。T は Her2 のサブドメイン IV に結合するヒトモノクローナル抗体で、術後補助療法には3週ごとの投与が、術前療法、転移性乳癌に対しては3週ごとの投与あるいは毎週投与が行われる。作用機序として、Her2 を介する細胞内シグナル伝達の抑制、抗体依存性細胞障害性免疫(ADCC)誘導、Her2 細胞外ドメイン遊離の阻害、血管新生阻害、DNA 修復阻害などが挙げられる。注意を要する副作用として infusion reaction と心毒性がある。特に、A 系薬を含むレジメンと T の併用は心毒性のリスクを高めるため注意が必要である。

L は Her1, Her2 の TK を可逆的に阻害する経口の分子化合物で、両方を同時に標的とすることによる相乗的な効果と、T 耐性乳癌に対する効果が期待されている。更に、血液脳関門を通過するため脳転移に対する効果も期待されている。現在、A 系薬、タキサンおよび T による治療後の増悪もしくは再発した患者に対して、カベシタピン(CAP)との併用療法として用いられている。副作用としては、下痢、手足症候群、皮疹、爪の変化、肝機能障害、間質性肺炎、QT 延長症候群などがある。

#### 3) 原発性乳癌における抗 Her2 療法

これまでに、リンパ節転移陽性や n0 ハイリスクである Her2 陽性乳癌を対象とした複数の

ランダム化比較試験が行われ、T による生存期間の延長が認められている(表 1)。現時点で、T の投与期間は1年が推奨されているが、FinHer 試験は T の投与が9週間のみであるにもかかわらず無病生存期間が改善された点で興味深い。また、BCIRG-006 試験は A 系薬を含まないレジメンが A 系薬を含むレジメンに比べ、リスク・ベネフィット比において望ましいことを示した点で注目される。更に、術前化学療法における抗 Her2 療法の有用性も複数の試験により示されている(表 2)。

#### 4) 転移・再発乳癌における抗 Her2 療法

術前・術後療法として T が使用されるようになったが、T 投与中あるいは投与後に再発した場合の至適抗 Her2 療法についてはまだ十分に検討されていない。本稿では、ホルモン感受性の有無別に現在の知見を紹介する。

##### a. ホルモン感受性乳癌

ER 陽性 Her2 陽性の閉経後転移性乳癌を対象としてアナストロゾール(ANA)単独と T との併用を比較する TAnDEM 試験が行われ、併用群において有害事象が多いものの無増悪生存期間において勝ることが示されている(中央値: 4.8 カ月 vs 2.4 カ月)<sup>4)</sup>。なお、この試験では一次治療として TAM 投与例と ANA 投与が4週以内の症例が登録可能となっている。同様に、一次治療としてレトロゾール(LET)+L と LET 単独を比較した EGF30008 試験が実施され、併用群の無増悪生存期間が LET 単独に比べ勝ることが示されている(中央値: 8.2 カ月 vs 3 カ月)<sup>5)</sup>。いずれも全生存期間に差を認めていないが、進行が緩やかで症状のない ER 陽性 Her2 陽性の閉経後転移性乳癌に対する一次治療として、アロマターゼ抑制剤と抗 Her2 薬の併用は合理的である。

##### b. ホルモン療法耐性あるいは ER 陰性乳癌

抗癌剤と T の併用に関して、これまでに A 系薬、パクリタキセル(PTX)、ドセタキセル(DOC)、ビノレルビン、CAP、ゲムシタピン、プラチナ製剤などが検討され、治療成績は抗癌剤単独に比べ併用の方が良好であることが示されている<sup>6-8)</sup>。一方、一次治療での T 単独は DOC と

表1 術後補助療法のランダム化比較試験

試験	対象	レジメン	ハザード比(95%信頼区間, p値)
NSABP B-31	n+ (n=1,736)	AC×4 → (1) P q3w×4(AC-P) → (2) P q3w×4+wT×52(AC-PT)	AC-PT vs AC-P(Bは除外, 追跡期間中央値2年) DFS 0.48(0.39-0.59) OS 0.67(0.48-0.93)
NCCTG N9831 (NEJM 2005)	n+/n0ハイリスク (n=1,615)	AC×4 → (A) wP×12(AC-P) → (B) wP×12→wT×52 → (C) wP×12+wT×52(AC-PT)	
Hera (NEJM 2005, Lancet 2007, Lancet 2011)	n+/n0ハイリスク (n=3,401)	術前・補助化学療法 → 経過観察 48.4M → T q3w 1年 → T q3w 2年	T 1年 vs なし(T 2年は除外, 追跡期間中央値 48.4 カ月) DFS 0.76(0.66-0.87) OS 0.85(0.70-1.04)
FinHer (JCO 2009)	n+/n0ハイリスク Her2+サブセット (n=232)	D×3/wV×8 → FEC q3w×3 D×3/wV×8 + wT×9	Tあり vs なし(追跡期間中央値 62 カ月) DDFS 0.65(0.38-1.12) OS 0.55(0.27-1.11)
PACS 04 (JCO 2009)	n+ Her2+サブセット (n=528)	FEC/ED×6 → 経過観察 → H q3w 1年	Tあり vs なし(追跡期間中央値 47 カ月) DFS 0.86(0.61-1.22) OS 1.27(0.68-2.38)
BCIRG-006 (JCO 2011)	n+/n0ハイリスク (n=3,222)	AC×4 → D×4 → D×4 + wT→H q3w 1年 → D+, カルボプラチン q3w×6+wT →Tq3w 1年	AC-DT vs AC-D      TCH vs AC-D(追跡期間中央値 65 カ月) DFS 0.64(p<0.001)      0.75(p=0.04) OS 0.63(p<0.001)      0.77(p=0.04)

D: ドセタキセル, DFS: 無病生存期間, DDFS: 無遠隔転移生存期間, ED: エピルビシン+ドセタキセル, OS: 全生存期間, PTX: パクリタキセル, T: トラスツズマブ, TCH: ドセタキセル+カルボプラチン+トラスツズマブ, V: ビノレルビン, w: 毎週投与.

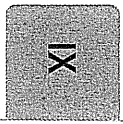


表2 主な術前抗Her2療法の臨床試験

試験	対象	レジメン	pCR
Buzdarら (JCO 2005, CCR 2007)	手術可能乳癌 (n=42)	P q3w×4→FEC×4 (P q3w×4→FEC×4)+wT×24	26.3 %
	症例追加 (n=22)	(P q3w×4→FEC×4)+wT×24	65.2 % 54.5 %
			p=0.016 (+T群 60.0% n=45)
NOAH (Lancet 2010)	局所進行・炎症性乳癌 (Her2+ n=235)	(AP q3w×3→P q3w×4→CMF q4w×3)+T q3w×11(術後T, 計1年) AP q3w×3→P q3w×4→CMF q4w×3	43% (38%) 22% (19%)
	(Her2- n=99)	AP q3w×3→P q3w×4→CMF q4w×3	17% (16%)
			p=0.0007 (p=0.001) NS(NS)
GeparQuattro (JCO 2010)	手術可能・局所進行乳癌 (Her2+ n=445)	(EC×4→D×4)+T q3w×8(術後T, 計1年) (EC×4→D + CAP×4)+T q3w×8(術後T, 計1年) (EC×4→D×4→CAP(d1-d14)×4)+T q3w×12(術後T, 計1年)	32.9 % 31.3 % 34.6 %
	(Her2- n=1,050)	上記化学療法のみ	15.7 %
			31.7 %
TECHNO (JCO 2011)	T≥2cm・炎症性乳癌 (n=217)	EC×4→P q3w×4 + T q3w(+術後T, 計1年)	38.7 %
NeoSphere (Lancet Oncol 2012)	手術可能・局所 進行・炎症性乳癌 (n=417)	D+T q3w×4 (術後 FEC q3w×3 + T, 計1年)	29.0 %
		D+T+ペルツズマブ q3w×4 (術後 FEC q3w×3 + T, 計1年)	45.8 %
		T+ペルツズマブ q3w×4 (術後 D×4→FEC q3w×3 + T, 計1年)	16.8 %
		D+ペルツズマブ q3w×4 (術後 FEC q3w×3 + T T, 計1年)	24.0 %
			p=0.0141 p=0.0198 p=0.003

A: ドキソルピシン, CAP: カペシタピン, D: ドセタキセル, P: バクリタキセル, T: トラスツズマブ, V: ビノレルビン, w: 毎週投与.

pCRの定義

Buzdar: no evidence of residual invasive cancer, both in breast and axilla.

NOAH: pathological complete response in breast, ( ) pathological complete response in breast and axillary nodes.

GeparQuattro: no invasive or *in situ* residual tumors in the breast.

TECHNO: no invasive or *in situ* residual tumors in the breast and lymphatic tissue.

NeoSphere: no invasive neoplastic cells in the breast.

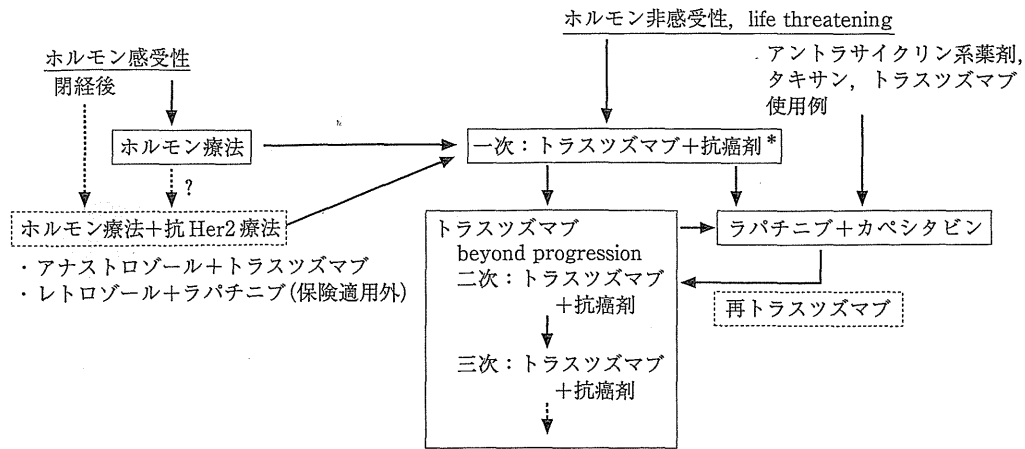


図2 Her2陽性転移性乳癌の治療アルゴリズム

点線：オプション。

\*アントラサイクリン系薬剤を含むレジメンはトラスツズマブと併用しない。

の併用に比べ治療成績が劣るため、特に、臓器転移を伴う場合は、一次治療から抗癌剤との併用が強く勧められている(HERTAX試験, JO17360試験)<sup>9)</sup>。また、一次治療で進行した場合にはTを継続しながら抗癌剤を変更するT beyond progressionが支持されている<sup>9)</sup>。更に、Lにて進行を示した場合にもT再投与が選択肢の一つとなりうる<sup>10)</sup>。

Lについては、化学療法、Tで進行した転移性乳癌を対象として行われたEGF100151試験において、L+CAPの方がCAP単独に比べ、奏効率、無増悪生存期間において勝ることが示されている<sup>11)</sup>。一次治療としての意義については、後解析ではあるがPTXとの併用がPTX単独に比べ、奏効率、無増悪生存期間において勝ることが報告されている(EGF30001試験)<sup>12)</sup>。この試験は元々Her2陰性・不明例を対象として行われたもので、intention-to-treat解析では効果に差はないが、併用群に下痢、皮疹の多いことが示されている。現時点で、一次治療におけるL単独の有用性を検討したランダム化試験は行われていない。以上より考えられる治療アルゴリズムを図2に示す。

#### 4 抗Her2療法耐性の問題

抗Her2療法耐性に関して様々な機序が報告されている。腫瘍側因子としては、抗Her2抗体が結合できないようなECD異常(p95など)、シグナル伝達亢進(low PTEN, PI3K変異, ERとのクロストークなど)、他の経路の活性化(IGF-1Rなど)が挙げられる。

抗Her2抗体に対する宿主側因子としては、FcγR多型によるADCC活性誘導効果の違いや、ムチン1, 4によるマスキングなどがある。更に、血液脳関門が問題となる。実際、Tにより転移巣がよくコントロールされている状態で脳転移が出現することは多い<sup>13)</sup>。

#### 5 開発中の抗Her2療法薬とデュアルHer2ブロッケード

耐性を克服し治療成績を向上させるため、新規抗Her2薬の開発が進められている。同時に、異なる作用機序をもつ抗Her2薬を併用するデュアルHer2ブロッケードや他の分子標的薬との併用が注目されている。

新規抗Her2薬としては、抗Her2ヒト化モノクローナル抗体であるペルツズマブ(PER)や、不可逆的汎Her(Her1, Her2, Her4)TK阻害作

用を有する経口小分子標的薬ネラチニブ、Tに微小管重合阻害薬DM1を結合したT-DM1などが開発されている。

デュアルHer2ブロッケードとしては、T治療歴(中央値3レジメン)を有する転移性乳癌においてT+LとL単独を比較するEGF104900試験が行われ、併用群が無増悪生存期間において勝ることが示されている<sup>14)</sup>。この結果は垂直方向のデュアルHer2ブロッケードとT beyond progressionの治療戦略を支持するとともに、抗癌剤なしでも治療可能な状況があることを示唆している。同時に、Tに抵抗性を示してもまだTを必要としているが、L単独では効果が限定的であることも示唆される。更に、転移性乳癌に対する一次治療として、DOC+T±PERを比較するCLEOPATRA試験が行われ、PER併用群において無進行生存期間の勝ることが示されている(中央値:18.5カ月 vs 12.4カ月)<sup>15)</sup>。PERはサブドメインIIに結合しHer2の二量体形成を防ぐことから、水平方向のデュアルHer2ブロッケードとしてTと相補的な役割を担うと考えられる。

補助療法としては、A系薬±タキサンをベースにT、L、L+Tを比較するALTTO試験や、A系薬+タキサンあるいはDOC+カルボプラチンをベースにTとT+PERを比較するAPHINITY試験が行われている。術前化学療法としては、最近、DOC+T±PER、DOC+PER、T+PERの

4群を比較したNeoSphere試験の結果が報告され、pCR率はDOC+T+PER群が最も高いことが示されている<sup>16)</sup>。同時に、DOCを含まないT+PER群において下痢、皮疹が少なく、16.8%のpCR率が得られることが示されている。デュアルHer2ブロッケードによる抗癌剤の省略についてはTBCRC 006試験でもT+Lを検討しており、その有用性が実証されつつある。更に、EC、DOCの逐次投与にTもしくはLを併用するGeparQuinto試験、PTXにT、Lあるいは両者を併用するNeoALTTO試験が行われている。これらの中で、APHINITY試験、NeoSphere試験、NeoALTTO試験はA系薬を含まない群を設定している点で注目される。

更に、mammalian target of rapamycin(mTOR)阻害薬であるエベロリムスなどのPI3K経路を標的とする薬剤や、抗血管新生薬との併用が検討されており、Her2陽性乳癌に対する新しい治療手段になることが期待されている。

#### おわりに

Her2陽性乳癌の治療成績は抗Her2療法により著しく向上した。現在、新規抗Her2薬の開発、デュアルHer2ブロッケード、他の分子標的薬との併用の検討が行われており、今後は抗Her2療法の最適化、個別化が重要課題となる。そのためには新たな効果予測因子の解明が急務である。

#### 文献

- 1) Hudis CA: Trastuzumab—mechanism of action and use in clinical practice. *N Engl J Med* 357: 39–51, 2007.
- 2) Miller TW, et al: Phosphatidylinositol 3-kinase and antiestrogen resistance in breast cancer. *J Clin Oncol* 29: 4452–4461, 2011.
- 3) Iwase H, et al: Clinicopathological analyses of triple negative breast cancer using surveillance data from the Registration Committee of the Japanese Breast Cancer Society. *Breast Cancer* 17: 118–124, 2010.
- 4) Kaufman B, et al: Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAnDEM study. *J Clin Oncol* 27: 5529–5537, 2009.
- 5) Johnston S, et al: Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 27: 5538–5546, 2009.



- 6) 戸井雅和, 山城大泰 : HER2 と抗 HER2 標的治療. 乳癌レビュー 2009, p21-27, メディカルレビュー社, 2009.
- 7) Andersson M, et al: Phase III randomized study comparing docetaxel plus trastuzumab with vinorelbine plus trastuzumab as first-line therapy of metastatic or locally advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: the HERNATA study. *J Clin Oncol* 29: 264-271, 2011.
- 8) 日本乳癌学会(編): 乳癌診療ガイドライン治療編, 金原出版, 2011.
- 9) von Minckwitz G, et al: Trastuzumab beyond progression: overall survival analysis of the GBG 26/BIG 3-05 phase III study in HER2-positive breast cancer. *Eur J Cancer* 47: 2273-2281, 2011.
- 10) Gori S, et al: Retreatment with trastuzumab-based therapy after disease progression following lapatinib in HER2-positive metastatic breast cancer. *Ann Oncol*, 2011. [Epub ahead of print]
- 11) Cameron D, et al: A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses. *Breast Cancer Res Treat* 112: 533-543, 2008.
- 12) Di Leo A, et al: Phase III, double-blind, randomized study comparing lapatinib plus paclitaxel with placebo plus paclitaxel as first-line treatment for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 26: 5544-5552, 2008.
- 13) Ono M, et al: Brain metastases in patients who receive trastuzumab-containing chemotherapy for HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *Int J Clin Oncol* 14: 48-52, 2009.
- 14) Blackwell KL, et al: Randomized study of Lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 28: 1124-1130, 2010.
- 15) Baselga J, et al: Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 366: 109-119, 2011.
- 16) Gianni L, et al: Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 13: 25-32, 2012.



## V 乳癌の予後因子

## pCR(病理学的完全奏効)の予後因子としての意義

The significance for prognostic factor of pathological complete response (pCR) after neoadjuvant chemotherapy

北川 大 黒井克昌

**Key words** : 術前化学療法, pCR, HER2陽性乳癌, 再発

### 1 乳癌における術前化学療法(NAC)の位置づけ

原発性乳癌に対するNACは、1970年代から手術不能局所進行乳癌や炎症性乳癌に対して手術を可能にするために選択された治療法であった。その後、乳房温存術の普及に伴い、その位置づけとして手術可能乳癌に対しても適応が広げられることとなり、現在の乳癌治療方針の中で十分に広く認知された選択肢となっている。その主なメリットは腫瘍縮小効果を得られた場合に切除範囲が縮小でき温存率の向上が期待できること、化学療法に選択した薬物の*in vivo*としての感受性を評価し、治療抵抗性を示す場合に無駄な治療の継続を回避することができることにある。またデメリットとしては化学療法の反応性が悪いとされるluminal A type乳癌など対象症例を選別することなく、画一的に決まったレジメンを投与することになるため、症例によってはover treatmentとなる可能性があること、また検査回数の増加による費用負担の増加などが挙げられる。

### 2 病理学的完全奏効(pCR)の意義

このようなメリットとデメリットを考慮し

NACを行った結果としてpCRが得られた症例では、そうでない症例(non-pCR)に比較して予後の改善が期待できることが過去の臨床試験により示されている。The National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project(NSABP)B-18試験によると、5年無再発生存率ではpCRが得られた群で85.7%、non-pCR群では76.9%という結果であった。このことからpCRはNAC後の予後を予測するsurrogate makerとして有用であると考えられるようになった。このため、それ以降のNACの至適レジメン開発ではより高いpCR率が得られるレジメンが検討されるようになり、アンストラサイクリンを含むレジメンのみならず、タキサンを含めたレジメンなど、より強力なものが現在までに登場している。

ところで、乳癌のbiologyを考える方法として2000年に登場したintrinsic subtypeの概念により、これらを考慮した個別化治療の方向性が明確に示され化学療法に対する感受性もsubtypeごとに大きく異なることが多くの臨床試験の結果より明らかとなった。特にHER2陽性乳癌に対するtrastuzumabの役割は驚くべきものであり、特に化学療法と併用するレジメンの奏効率はより高いものとなり従来のcytotoxic agentのみのレジメンでは得られなかったような飛躍的なpCR率を実現できるようになった。

Dai Kitagawa, Katsumasa Kuroi: Division of Breast Surgery, Tokyo Metropolitan Cancer and Infectious Diseases Center, Komagome Hospital がん・感染症センター都立駒込病院 乳腺外科

Buzdarら<sup>2)</sup>は手術可能HER2陽性乳癌42例に対してアンストラサイクリンを含む標準的なレジメンでNACを施行した群と標準レジメンとtrastuzumabを併用したレジメン群でのpCR率の違いを検討している。標準レジメン群が25%のpCR率であったのに対してtrastuzumabを併用した群では66.7%という驚異的な結果が得られた。またHER2陽性局所進行乳癌および炎症性乳癌を対象としたtrastuzumab併用レジメンの効果を検討したNOAH(NeOAdjuvant Herceptin) trialの結果が報告されている<sup>3)</sup>。115例のtrastuzumab併用群と化学療法単独群との比較では、乳房内病変のみのpCRで評価すると43% vs 23% ( $p=0.001$ )、腋窩リンパ節まで含めたpCRで検討すると39% vs 20% ( $p=0.002$ )とtrastuzumabの併用効果が有意に優れる結果となった。

その後もNACを対象とした多くの臨床試験が行われており、pCRと予後との関係を検討するためPubMedから検索した臨床試験データを用いてmeta-analysisを行ったreviewが発表されている<sup>4)</sup>。16試験、3,776症例を対象として解析を行ったところ、pCRはnon-pCRと比較するとoverall survival(OS)、disease-free survival(DFS)、relapse-free survival(RFS)においてodds ratioで3.44、3.41、2.45といずれも統計学的にも有意に予後良好な結果であると報告されている。賛否両論あると思われるが、現時点ではおそらくpCRは予後良好なsurrogate markerとして有用であると考えてよさそうである。

### 3 NACにおけるHER2の意義

San Antonio Breast Cancer Symposium 2011において、ドイツの2つの臨床研究グループからNACを対象とした臨床試験の統合解析が発表された<sup>5)</sup>。NACを行った6,377人の中からHER2の発現状況が確認されている4,387人を研究の対象として、HER2陽性かつtrastuzumab投与あり群(T+群)、HER2陽性かつtrastuzumab投与なし群(T-群)、HER2陰性群(N

群)の3群に分け検討を行っている。検討項目はpCR vs non-pCR、ホルモン陽性 vs ホルモン陰性におけるdistant disease free survival(DDFS)とOSである。3群の内訳はHER2陰性が3,060人(69.8%)、HER2陽性が1,327人(30.2%)であり、そのうちT-群が665人、T+群が662人であった。pCRは浸潤成分・乳管内成分・リンパ節いずれの病変も認められない場合と定義している。この解析の結果、pCR率はN群、T-群、T+群でそれぞれ14.8%、17.9%、27.3%であった。

N群を対象としてDDFSとOSについて解析すると、いずれにおいてもpCRが得られた場合はnon-pCRに比較して有意に予後を改善している結果となった( $p<0.001$ )。HER2陽性ではtrastuzumabの投与の有無にかかわらずDDFS、OSはnon-pCRに比較してpCRは有意差をもって予後良好な結果となった。またnon-pCRとpCRの観点から3群間を比較すると、non-pCRでは3群間に全く有意差が得られなかったのに対して、pCRではT+群がT-群に対して有意に予後良好であった( $p=0.058$ )が、N群に対しては有意差がみられなかった( $p=0.134$ )。これらの結果はHER2の発現状況にかかわらずpCRは予後予測因子となることを示唆している。更に、pCRとなった場合にHER2陽性というだけでは予後因子とはならず、trastuzumabの投与がなされていることが重要であることも示した結果といえる。

一方、ホルモン受容体の視点から解析すると次のような結果が得られた。ホルモン受容体陽性例ではHER2の発現状況にかかわらずDDFSもOSも有意差は得られなかった。またホルモン陰性例ではDDFSでT+群はN群およびT-群の両群に対して有意に良好であり、OSではN群に対してのみ有意に良好な結果となった。これらの結果からホルモン陽性はNACにおいては予後因子にはならなかった。また、ホルモン陰性でのみHER2は予後因子となり、更にここでもtrastuzumab投与の重要性が示唆される結果となった。

#### 4 pCR後の再発予測因子

pCRを得た症例はnon-pCR症例と比較して良好な予後が期待されるのは前述のとおりであるが、残念ながらpCR症例でも再発をきたしてしまうことは日常診療でしばしば経験することである。海外では5年間のfollow upでpCRが得られたケースの16.4%に再発が認められたとする報告<sup>6)</sup>や、9年間のfollow upで25%の再発としている報告もある<sup>7)</sup>。

しかしながら、pCR後の再発について検討した報告はそれほど多くはなく、まだ議論の多いところである。Gonzalez-Anguloら<sup>8)</sup>はpCRが得られた226人(pCR率は16%)を対象として予後予測因子を解析している。炎症性乳癌と局所進行乳癌を対象としているが、特に後者にかぎって解析するとpCR後の遠隔転移の予測因子としてStage IIIB-C、閉経前、脈管侵襲、10個以上のリンパ節がサンプリングされていることを挙げている。この4つを独立した危険因子として遠隔転移までの期間をKaplan-Meier曲線を用いて検討すると、危険因子が0個の群と3-4個の群では非常に大きな差が認められる結果となった。Ringら<sup>9)</sup>はNACを行った435人を対象としてestrogen receptor(ER)とpCRの関係を報告している。pCRを得た症例(pCR率12%)においてDFSではnon-pCR症例よりも有意差こそ得られなかったものの良好な結果となり、OSでみると有意差をもって予後良好な結果となった( $p=0.02$ )。更にERの発現状況別に解析すると、ER陰性症例ではpCRは有意な予後予測因子となりうるが、ER陽性例ではnon-pCRと予後の差が得られなかったことを報告している。各群の背景としてER陰性ではpCRが得られた症例が21.6%(24/111)だったのに対して、ER陽性では8.1%(22/271)という化学療法に対する感受性の生物学的な差があることには注意が必要であるが、これらの結果を考えるとpCRになった事実が予後を予測する因子ではなく個々の症例の背景にある様々な因子によって大きく影響を受けているのではないかと推察される。そのように考えるとpCRが得られた

こと自体はそれほどインパクトのある事実ではないのかもしれない。

一方、日本国内からも興味深いデータが報告されている。Taniokaら<sup>10)</sup>は449人のNAC症例でpCRが得られた88人を検討したデータを報告している。pCR後の再発率は13.6%(12/88)で、そのうち遠隔転移をきたした症例は66.7%(8/12)であった。局所再発は乳房温存術後で10.4%であった(乳房切除後では2.5%)。また多変量解析を行うとpCR後の再発予測因子としてリンパ節転移が最も強かったと報告しているが(HR: 13.6,  $p<0.0001$ )、HER2が陽性であることも有意な因子として挙げている(HR: 5.0,  $p<0.019$ )。またNagashimaら<sup>11)</sup>はNACを行ってpCRを得られなかった41例の再発について検討したところ、HER2陽性(HR: 7.48,  $p=0.004$ )とERの発現状況(HR: 6.00,  $p=0.029$ )が有意な予測因子であったと報告している。

これらからHER2陽性であることはNAC後再発の予測因子である可能性が示唆される結果となった。trastuzumabを含むレジメンによりHER2陽性乳癌のpCR率は飛躍的に向上したことは前述のとおりでありながら、Taniokaらの報告でHER2陽性乳癌43例のうちtrastuzumabを含むレジメンが用いられている症例が27例(62.8%)にも上ることは非常に興味深い。残念ながらadjuvantとしてtrastuzumabが投与された症例がどの程度含まれていたのかまでは言及されていないが、HER2陽性が再発因子となる可能性が示唆される。

#### おわりに

NACによりpCRが得られた場合であっても、すべての症例で良好な予後が期待できるとはかぎらないことは過去の臨床試験の結果から示されてきた事実である。これまではいかにpCR率を高めるかということが注目されてきたが、pCR後の予後因子が明らかになってくるとNACの適確性をいかに選別するか、NACの後治療の必要性の是非など更なる課題がみえてくる。乳癌治療の選択肢の一つとしてNACをいかに